

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-304670

(43)Date of publication of application : 21.11.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/435
A61K 31/435
A61K 31/435
A61K 9/08
A61K 47/10
A61K 47/16
A61K 47/18
A61K 47/20
A61K 47/22
// C07D491/052

(21)Application number : 07-056212

(71)Applicant : SENJU PHARMACEUT CO LTD
YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD

(22)Date of filing : 15.03.1995

(72)Inventor : DOI KOJI
SAWA HISAKO
OZAKI YOSHIE
KIMURA YOSHIYUKI

(30)Priority

Priority number : 06 44184 Priority date : 15.03.1994 Priority country : JP

(54) STABILIZATION OF PRANOPROFEN AND STABLE AQUEOUS PRANOPROFEN LIQUID

(57)Abstract:

PURPOSE: To stabilize pranoprofen excellent in resistance to decomposition, light stability and storage stability, and useful as an anti-inflammatory agent, analgesic, etc., by making an aqueous solution thereof coexist with an antioxidant.

CONSTITUTION: Pranoprofen is stabilized by making an aqueous solution thereof coexist with an antioxidant such as an alkylphenol like dibutylhydroxytoluene, a benzopyran derivative, sodium thiosulfate, or an amino acid like methionine. It is preferable that the weight ratio of the pranoprofen to the antioxidant be 1:(0.0002 to 5.0). Specifically, the stabilization is carried out by encapsulating the aqueous solution of the pranoprofen into a vessel made by molding a composition comprising a polypropylene material and the antioxidant at the weight ratio of 1:(0.0001-0.005).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 27.12.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3021312

[Date of registration]

14.01.2000

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

B/15

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-304670

(43) 公開日 平成7年 (1995) 11月21日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/435	ABE			
	ABL			
	ABM			
9/08	U			
	V			

審査請求 未請求 請求項の数25 OL (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-56212

(22) 出願日 平成7年 (1995) 3月15日

(31) 優先権主張番号 特願平6-44184

(32) 優先日 平6 (1994) 3月15日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000199175
千寿製薬株式会社
大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

(71) 出願人 000006725
吉富製薬株式会社
大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72) 発明者 土井 光司
兵庫県神戸市垂水区小東山1丁目1番地1号
棟202号

(72) 発明者 澤 久子
滋賀県大津市園山2の10 A-5-26

(74) 代理人 弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プラノプロフェンの安定化方法および安定なプラノプロフェン水性液剤

(57) 【要約】

【構成】 プラノプロフェン水溶液を酸化防止剤との共存下におくこと、またはプラノプロフェン水溶液をプラノプロフェン水溶液への酸素供給の抑制された条件下におくことによるプラノプロフェンの安定化方法、ならびにプラノプロフェンと酸化防止剤からなる安定なプラノプロフェン水性製剤。

【効果】 プラノプロフェン水溶液において、プラノプロフェンの分解が顕著に抑制され、特に光に対して安定となつて、プラノプロフェン水溶液、特にプラノプロフェン水性液剤の長期保存が可能となる。

FPK-0130-00100-1/1
04.9.14
SEARCH REPORT

【特許請求の範囲】

【請求項1】 プラノプロフェン水溶液を酸化防止剤との共存下におくことを特徴とするプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項2】 プラノプロフェン水溶液に酸化防止剤を配合することによる請求項1記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項3】 プラノプロフェンと酸化防止剤の配合割合が、プラノプロフェン：酸化防止剤＝1：0.0002～5.0（重量比）である請求項2記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項4】 酸化防止剤を配合した材料から成形された容器中にプラノプロフェン水溶液を封入することを特徴とする請求項1記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項5】 容器材料と酸化防止剤の配合割合が、容器材料：酸化防止剤＝1：0.0001～0.005

（重量比）である請求項4記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項6】 容器材料がポリプロピレンよりなる請求項4記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項7】 酸化防止剤がアルキルフェノール類、ベンゾピラン誘導体、チオ硫酸ナトリウムおよびアミノ酸から選ばれる少なくとも1種の化合物である請求項2記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項8】 アルキルフェノール類が、ジブチルヒドロキシトルエンおよびブチルヒドロキシアニソールから選ばれる少なくとも1種である請求項7記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項9】 ベンゾピラン誘導体が $\text{L-アスコルビン酸 2-〔3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-〔4, 8, 12-トリメチルトリデシル〕-2H-1-ベンゾピラン-6-イル-ハイドロゲンフォスフェート〕}$ およびその塩から選ばれる少なくとも1種である請求項7記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項10】 アミノ酸がメチオニン、トリプトファンおよびヒスチジンから選ばれる少なくとも1種である請求項7記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項11】 酸化防止剤がアルキルフェノール類から選ばれる少なくとも1種の化合物である請求項4～6のいずれかに記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項12】 アルキルフェノール類が、ジブチルヒドロキシトルエンおよびブチルヒドロキシアニソールから選ばれる少なくとも1種である請求項11記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項13】 プラノプロフェン水溶液をプラノプロフェン水溶液への酸素供給の抑制された条件下におくことを特徴とするプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項14】 プラノプロフェン水溶液を封入した容器を、脱酸素剤の共存下に容器またはシートに封入する

ことを特徴とする請求項13記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項15】 プラノプロフェン水溶液を酸素透過性の低い容器またはシートに封入することを特徴とする請求項13記載のプラノプロフェンの安定化方法。

【請求項16】 プラノプロフェン水溶液が点眼剤または点鼻剤である請求項1記載の安定化方法。

【請求項17】 プラノプロフェン水溶液が点眼剤または点鼻剤である請求項13記載の安定化方法。

10 【請求項18】 プラノプロフェンと酸化防止剤からなる安定なプラノプロフェン水性液剤。

【請求項19】 酸化防止剤がアルキルフェノール類、ベンゾピラン誘導体、チオ硫酸ナトリウムおよびアミノ酸から選ばれる少なくとも1種の化合物である請求項18記載の水性液剤。

【請求項20】 アルキルフェノール類がジブチルヒドロキシトルエンおよびブチルヒドロキシアニソールから選ばれる少なくとも1種である請求項19記載の水性液剤。

20 【請求項21】 ベンゾピラン誘導体が $\text{L-アスコルビン酸 2-〔3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-〔4, 8, 12-トリメチルトリデシル〕-2H-1-ベンゾピラン-6-イル-ハイドロゲンフォスフェート〕}$ およびその塩から選ばれる少なくとも1種の化合物である請求項19記載の水性液剤。

【請求項22】 アミノ酸がメチオニン、トリプトファンおよびヒスチジンから選ばれる少なくとも1種である請求項19記載の水性液剤。

30 【請求項23】 プラノプロフェンと酸化防止剤の配合割合が、プラノプロフェン：酸化防止剤＝1：0.0002～5.0（重量比）である請求項18記載の水性液剤。

【請求項24】 点眼剤である請求項18記載の水性液剤。

【請求項25】 点鼻剤である請求項18記載の水性液剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

40 【産業上の利用分野】 本発明は、抗炎症作用を有するプラノプロフェンの水溶液におけるプラノプロフェンの安定化方法、およびプラノプロフェンを有効成分とし、酸化防止剤を含有させることにより安定化されたプラノプロフェンの水性液剤に関する。

【0002】

50 【従来の技術】 プラノプロフェン、化学名 α -メチル-5H-[1]ベンゾピラン[2, 3-b]ピリジン-7-酢酸は、顕著な抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用を有し、また安全域の広い非ステロイド抗炎症剤であり、ニフラン（登録商標）の販売名で市販されている。プラノプロフェンの特性、製造法などは米国特許第39312

95号明細書に明らかにされている。また、抗炎症活性成分としてプラノプロフェンを、等張化剤としてホウ酸を含有してなる点眼剤が、特にヘルペスウイルス性眼疾患用点眼剤として有用であるとして提案されている(特公平2-16728号公報)。ところが、プラノプロフェンは水溶液状態では、不安定(特に、光に対して不安定)であり長期保存中に徐々に分解されるという問題がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、プラノプロフェン水溶液におけるプラノプロフェンの安定化方法を提供することにある。本発明の他の目的は、プラノプロフェンの分解が抑制されたプラノプロフェン水性液剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、プラノプロフェン水溶液を酸化防止剤との共存下におくことによって、プラノプロフェンの分解が著しく改善されることを見いだした。また、本発明者らはプラノプロフェン水溶液を酸素供給の抑制された条件下におくことによって、プラノプロフェンの分解が著しく改善されることを見いだした。

【0005】すなわち、本発明の要旨およびその好ましい態様は次の通りである。

- (1) プラノプロフェン水溶液を酸化防止剤との共存下におくことを特徴とするプラノプロフェンの安定化方法。
- (2) プラノプロフェン水溶液に酸化防止剤を配合することによる(1)記載のプラノプロフェンの安定化方法。
- (3) プラノプロフェンと酸化防止剤の配合割合が、プラノプロフェン：酸化防止剤＝1：0.0002～5.0(重量比)である(2)記載のプラノプロフェンの安定化方法。
- (4) 酸化防止剤を配合した材料から成形された容器中にプラノプロフェン水溶液を封入することを特徴とする(1)記載のプラノプロフェンの安定化方法。
- (5) 容器材料と酸化防止剤の配合割合が、容器材料：酸化防止剤＝1：0.0001～0.005(重量比)である(4)記載のプラノプロフェンの安定化方法。
- (6) 容器材料がポリプロピレンよりなる(4)記載のプラノプロフェンの安定化方法。
- (7) 酸化防止剤がアルキルフェノール類、ベンゾピラン誘導体、チオ硫酸ナトリウムおよびアミノ酸から選ばれる少なくとも1種の化合物である(2)記載のプラノプロフェンの安定化方法。
- (8) アルキルフェノール類が、ジブチルヒドロキシトルエンおよびブチルヒドロキシアニソールから選ばれる少なくとも1種である(7)記載のプラノプロフェンの安定化方法。
- (9) ベンゾピラン誘導体がL-アスコルビン酸2-

〔3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-(4, 8, 12-トリメチルトリデシル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル-ハイドロゲンフォスフェート〕およびその塩から選ばれる少なくとも1種である(7)記載のプラノプロフェンの安定化方法。

(10) アミノ酸がメチオニン、トリプトファンおよびヒスチジンから選ばれる少なくとも1種である(7)記載のプラノプロフェンの安定化方法。

(11) 酸化防止剤がアルキルフェノール類から選ばれる少なくとも1種の化合物である(4)～(6)のいずれかに記載のプラノプロフェンの安定化方法。

(12) アルキルフェノール類が、ジブチルヒドロキシトルエンおよびブチルヒドロキシアニソールから選ばれる少なくとも1種である(11)記載のプラノプロフェンの安定化方法。

(13) プラノプロフェン水溶液をプラノプロフェン水溶液への酸素供給の抑制された条件下におくことを特徴とするプラノプロフェンの安定化方法。

(14) プラノプロフェン水溶液を封入した容器を、脱酸素剤の共存下に容器またはシートに封入することを特徴とする(13)記載のプラノプロフェンの安定化方法。

(15) プラノプロフェン水溶液を酸素透過性の低い容器またはシートに封入することを特徴とする(13)記載のプラノプロフェンの安定化方法。

(16) プラノプロフェン水溶液が点眼剤または点鼻剤である(1)記載の安定化方法。

(17) プラノプロフェン水溶液が点眼剤または点鼻剤である(13)記載の安定化方法。

(18) プラノプロフェンと酸化防止剤からなる安定なプラノプロフェン水性液剤。

(19) 酸化防止剤がアルキルフェノール類、ベンゾピラン誘導体、チオ硫酸ナトリウムおよびアミノ酸から選ばれる少なくとも1種の化合物である(18)記載の水性液剤。

(20) アルキルフェノール類がジブチルヒドロキシトルエンおよびブチルヒドロキシアニソールから選ばれる少なくとも1種である(19)記載の水性液剤。

(21) ベンゾピラン誘導体がL-アスコルビン酸2-〔3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-2-(4, 8, 12-トリメチルトリデシル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル-ハイドロゲンフォスフェート〕およびその塩から選ばれる少なくとも1種の化合物である(19)記載の水性液剤。

(22) アミノ酸がメチオニン、トリプトファンおよびヒスチジンから選ばれる少なくとも1種である(19)記載の水性液剤。

(23) プラノプロフェンと酸化防止剤の配合割合が、プラノプロフェン：酸化防止剤＝1：0.0002～5.0(重量比)である(18)記載の水性液剤。

(24) 点眼剤である(18)記載の水性液剤。

(25) 点鼻剤である(18)記載の水性液剤。

【0006】本発明の安定化方法は、第1番目にプラノプロフェン水溶液を酸化防止剤との共存下におくことによって行われる。その態様としては、例えば(i)プラノプロフェン水溶液に酸化防止剤を配合すること(態様I)、(ii)酸化防止剤を配合した材料から成形された容器中にプラノプロフェン水溶液を封入すること(態様II)などによって行われる。勿論態様Iと態様IIとを組み合わせてもよい。

【0007】態様Iで使用される酸化防止剤としては、例えばアルキルフェノール類、ベンゾピラン誘導体、チオ硫酸ナトリウム、アミノ酸などが挙げられる。アルキルフェノール類としては、ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸n-プロピル、カテコールなどが挙げられ、特にBHT、BHAが好適に用いられる。

【0008】ベンゾピラン誘導体としては、トコフェロール、トコール、L-アスコルビン酸2-〔3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-тетраметил-2-〔4, 8, 12-トリメチルトリデシル〕-2H-1-ベンゾピラン-6-イル-ハイドロゲンフォスフェート〕およびその塩などが挙げられ、特にL-アスコルビン酸2-〔3, 4-ジヒドロ-2, 5, 7, 8-тетраметил-2-〔4, 8, 12-トリメチルトリデシル〕-2H-1-ベンゾピラン-6-イル-ハイドロゲンフォスフェート〕カリウム塩(EPC-K₁)が好適に用いられる。

【0009】アミノ酸としては、メチオニン、トリプトファン、ヒスチジンなどが挙げられ、特にメチオニン、トリプトファンが好適に用いられる。

【0010】態様I、即ちプラノプロフェン水溶液に酸化防止剤を配合する場合、その配合割合は、通常、プラノプロフェン：酸化防止剤=1：0.0002～5.0(重量比)、好ましくは1：0.0002～2.5(重量比)程度が例示される。

【0011】態様II、即ち酸化防止剤を配合した材料から成形された容器中にプラノプロフェン水溶液を封入する場合において、当該容器としては、通常プラスチック容器、例えばポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)などのポリオレフィンなどよりなるものが例示され、特にPPよりなるものが好適に用いられる。

【0012】容器に配合させる酸化防止剤の量としては、通常、容器材料(酸化防止剤を含有しないもの)：酸化防止剤=1：0.0001～0.005(重量比)、好ましくは1：0.0005～0.005(重量比)程度が例示される。

【0013】態様IIにおいて酸化防止剤としては、例えばフェノール類(例えば、アルキルフェノール類、アルキルジフェノール類、チオビスアルキルフェノール類)などが使用される。

【0014】アルキルフェノール類としては、ジブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸n-プロピル、ステアリルβ-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオネート、テトラキス〔3-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオニルオキシメチル〕メタン、1, 3, 5-トリス〔3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル〕-1H, 2H, 3H-トリアジン-2, 4, 6-トリオン、1, 3, 5-トリス〔3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシベンジル〕-2, 4, 6-トリメチルベンゼン、3, 9-ビス〔2-(3-(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)プロピオニルオキシ)-1, 1-ジメチルエチル〕-2, 4, 8, 10-テトラオキサスピロ〔5.5〕ウンデカンなどが挙げられ、特に、BHT、BHAが好適に用いられる。

【0015】アルキルジフェノール類としては、2, 2'-メチレンビス(4-メチル-6-tert-ブチルフェノール)、4, 4'-ブチリデンビス(2-tert-ブチル-5-メチルフェノール)、2-tert-ブチル-6-(3-tert-ブチル-2-ヒドロキシ-5-メチルベンジル)-4-メチルフェニル・アクリレートなどのジフェノール化合物が挙げられる。チオビスアルキルフェノール類としては、4, 4'-チオビス(2-tert-ブチル-5-メチルフェノール)などが挙げられる。

【0016】また、第2番目の本発明の安定化方法はプラノプロフェン水溶液を酸素供給の抑制された条件下におくことによって行われる。その態様としては、プラノプロフェン水溶液を封入した容器を、脱酸素剤の共存下に容器またはシートに封入すること(態様III)、プラノプロフェン水溶液を酸素透過性の低い容器またはシートに封入すること(態様IV)によって行われる。

【0017】態様IIIにおいて、プラノプロフェン水溶液を封入するための容器としては、プラノプロフェン水溶液を封入しうるものであれば、特に制限はなく、前記の態様IIにて例示した酸化防止剤を配合した材料から成形された容器、後述する酸素透過性の低い容器などが好適なものとして例示される。態様IIIにおいて使用される脱酸素剤としては、鉄粉、酸化鉄、アスコルビン酸、カテコールなどが例示され、特に酸化鉄が好ましい。脱酸素剤は、好適には酸素透過性材よりなる袋などに充填されて使用される。態様IIIにおけるプラノプロフェン水溶液を封入した容器と脱酸素剤とを封入するための容器またはシートとしては、プラノプロフェン水溶液を封入した容器と脱酸素剤との両者を空気遮断的に包被しうるものであれば特に制限はなく、容器としてはプラスチック容器、ガラス容器などが、シートとしてはプラスチックシート、アルミシートなどが例示される。当該容器、シート材料には前記の態様IIにて例示した如く酸化防止剤を配合してもよく、後述する如く酸素透過性の低

いものを用いてもよい。また、態様IIIにおいても、プラノプロフェン水溶液に酸化防止剤を配合してもよい。

【0018】態様IVにおいて使用される酸素透過性の低い容器またはシートとしては、酸素透過度が $120\text{cc}/\text{m}^2 \cdot 24\text{時間}(\text{hr}) \cdot \text{気圧}(\text{atm})$ ($20^\circ\text{C} \cdot 90\%$ 相対湿度(RH))、材料厚み $25\mu\text{m}$ 以下、好ましくは $70\text{cc}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$ ($20^\circ\text{C} \cdot 90\%$ RH、材料厚み $25\mu\text{m}$)以下の材料よりなるものが好適であり、例えばアクリロニトリル系樹脂〔アクリロニトリルスチレン(AS)、アクリロニトリルブタジエンスチレン(ABS)〕およびポリエチレンテレフタレート(PET)よりなるものが挙げられ、特にPETよりなるものが好ましい。

【0019】本発明のプラノプロフェン水性液剤または水溶液に使用される溶媒としては、滅菌精製水、特に注射用蒸留水が挙げられる。有効成分であるプラノプロフェンの濃度は、通常 $0.01 \sim 2.0(\text{w/v})\%$ 、好ましくは $0.05 \sim 1.0(\text{w/v})\%$ を標準とし、使用目的に応じて適宜増減する。

【0020】本発明のプラノプロフェン水性液剤に使用される酸化防止剤としては、前記態様Iと同様のものが使用される。

【0021】本発明の水性液剤にはさらに緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤のような各種の添加剤を適宜添加してもよい。

【0022】緩衝剤としては、例えばリン酸塩緩衝剤(リン酸二水素ナトリウム-リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム-水酸化カリウム)、ホウ酸緩衝剤(ホウ酸-ホウ砂)、クエン酸塩緩衝剤(クエン酸ナトリウム-水酸化ナトリウム)、酒石酸塩緩衝剤(酒石酸-酒石酸ナトリウム)、酢酸塩緩衝剤(酢酸-酢酸ナトリウム)、炭酸塩緩衝剤(炭酸ナトリウム-クエン酸、炭酸ナトリウム-ホウ酸)、アミノ酸(グルタミン酸ナトリウム、イプシロンアミノカプロン酸)などが挙げられる。点眼剤として用いる場合、刺激軽減化のため、ホウ酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤の使用が好ましい。

【0023】等張化剤としては、ソルビトール、グルコース、マンニトールなどの糖類、グリセリン、プロピレングリコールなどの多価アルコール類、塩化ナトリウム、ホウ砂などの塩類、ホウ酸などが挙げられる。

【0024】溶解補助剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート(ポリソルベート80)、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの非イオン界面活性剤などが挙げられる。

【0025】保存剤としては、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウムなどの第四級アンモニウム塩、パラオキシ安息香酸メチ

ル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチルなどのパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸およびそれらの塩、チメロサル、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0026】粘稠剤としては、例えばポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの塩などが挙げられる。

【0027】キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸などが挙げられる。pH調整剤としては、塩酸、クエン酸、リン酸、酢酸、酒石酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。芳香剤としては、1-メントール、ボルネオール、カンフル(d-1-カンフルなど)、ユーカリ油などが挙げられる。

【0028】本発明の水性液剤は、点眼剤、点鼻剤などとして使用される。点眼剤として用いる場合、pHは通常約 $6.0 \sim 8.5$ 、好ましくは約 $7.0 \sim 8.0$ に、また点鼻剤として用いる場合、pHは通常約 $6.0 \sim 8.5$ 、好ましくは約 $7.0 \sim 8.0$ に調整する。

【0029】本発明の水性液剤の製造法は、液剤の種類によって異なるが、各液剤についての自体公知の手段を採用できる。

【0030】本発明の水性液剤は、例えば点眼剤の態様で用いる場合、眼炎症を有効に消炎させるに十分な量であればよく、症状、炎症の種類などによって変動しうるが、一般に $5.0 \sim 1,000\mu\text{g}/1\text{回}$ 、好ましくは $25 \sim 500\mu\text{g}/1\text{回}$ を1日2~5回の範囲で適宜選択しうる。

【0031】

【実施例】以下に、実験例、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明する。

【0032】実験例1〔安定性試験(その1)〕

プラノプロフェン $0.1\text{w/v}\%$ 溶液〔ホウ酸($1.6\text{w/v}\%$)、ホウ砂(適量)、エデト酸ナトリウム($0.01\text{w/v}\%$)、塩化ベンザルコニウム($0.005\text{w/v}\%$)、ポリソルベート80($0.1\text{w/v}\%$)、滅菌精製水(適量)〕を、BHTを 0.05 、 0.1 および $0.5\text{w/v}\%$ となるように配合して製造した 5ml 容量のポリプロピレン容器〔試験片の厚み $25\mu\text{m}$ の酸素透過度が $3,800\text{cc}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$ ($20^\circ\text{C} \cdot 90\%$ RH)；日本工業規格プラスチックフィルムおよびシートの気体透過度試験方法、等圧法(財団法人 日本規格協会、JISハンドブック、400頁、東京；1991年)〕および 15ml 容量のポリエチレンテレフタレート容器〔試験片の厚み $25\mu\text{m}$ の酸素透過度が $63\text{cc}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr} \cdot \text{atm}$

(20℃・90%RH)：日本工業規格プラスチックフィルムおよびシートの気体透過度試験方法、等圧法（財団法人 日本規格協会、JISハンドブック、400頁、東京；1991年）に各々充填し、室温、暗所下で36ヵ月放置した。経時的に、容器中のプラノプロフ

エンの残存率を高速液体クロマトグラフ法により測定した。その結果は表1に示す通りである。

【0033】

【表1】

容器	プラノプロフェン残存率 (%)					
	調製時	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	36ヵ月
PP (対照)	100.0	95.6	93.9	—	81.9	78.5
PP-05	100.0	100.4	99.3	99.0	98.5	100.2
PP-01	100.0	100.4	98.3	98.1	95.4	96.0
PP-005	100.0	100.4	98.3	97.0	93.2	93.3
PET	100.0	99.5	101.0	100.3	100.8	99.4

PP : BHT 無配合ポリプロピレン容器
(酸素透過度 3.800cc/m²・24hr・atm (20℃・90%RH・25μm))

PP-05 : BHT 0.5% 配合ポリプロピレン容器

PP-01 : BHT 0.1% 配合ポリプロピレン容器

PP-005 : BHT 0.05% 配合ポリプロピレン容器

PET : BHT 無配合ポリエチレンテレフタレート容器
(酸素透過度 53cc/m²・24hr・atm (20℃・90%RH・25μm))

【0034】表1に示した結果から明らかなように、BHTを配合した容器（PP）および酸素透過度の低い容器（PET）にプラノプロフェン水溶液を保存することにより、プラノプロフェンの分解に対する優れた抑制効果が認められた。

【0035】実験例2〔安定性試験（その2）〕

基本処方〔プラノプロフェン（0.1w/v%）、ホウ酸（1.6w/v%）、ホウ砂（適量）、エデト酸ナトリウム（0.01w/v%）、塩化ベンザルコニウム

（0.005w/v%）、ポリソルベート80（0.1w/v%）、滅菌精製水（適量）〕に、BHTまたはチオ硫酸ナトリウムを添加し、この液を5ml容量のポリプロピレン容器に充填した。当該容器を、室温、暗所下で39ヵ月放置した。容器中のプラノプロフェンの残存率を高速液体クロマトグラフ法により測定した。その結果は表2に示す通りである。

【0036】

【表2】

添加化合物	濃度 (%)	プラノプロフェン残存率 (%)	
		調製時	39ヵ月経過後
対照（無添加）	0	100.0	77.0
BHT	0.0004	100.0	99.6
	0.0001	100.0	94.7
チオ硫酸ナトリウム	0.1	100.0	93.0

【0037】表2に示した結果から明らかなように、各酸化防止剤の添加により、プラノプロフェンの分解に

する優れた抑制効果が認められた。

50 【0038】実験例3〔安定性試験（その3）〕

基本処方〔プラノプロフェン (0.05w/v%)、ホウ酸 (1.6w/v%)、ホウ砂 (適量)、エデト酸ナトリウム (0.01w/v%)、塩化ベンザルコニウム (0.005w/v%)、ポリソルベート80 (0.1w/v%)、滅菌精製水 (適量)〕に、BHT、BHA、L-アスコルビン酸2-〔3,4-ジヒドロ-2,5,7,8-テトラメチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデシル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル-ハイドロゲンフォスフェート〕カリウム塩 (EPC

-K₁)、メチオニン、トリプトファンまたはヒスチジンを添加し、これらの液を15ml容量の無色ポリエチレンテレフタレート容器にそれぞれ充填した。当該容器を蛍光灯 (20W) 下に放置し、総照射量が10万ルクス・時間に達したときに、容器中のプラノプロフェンの残存率を高速液体クロマトグラフ法により測定した。その結果は表3に示す通りである。

【0039】

【表3】

添加化合物	濃度	プラノプロフェン残存率 (%)	
		調製時	10万ルクス・時間照射後
対照 (無添加)	0	100.0	52.5
BHT	0.005	100.0	98.0
	0.002	100.0	96.6
	0.0002	100.0	70.8
	0.002	100.0	92.8
BHA	0.05	100.0	79.1
	0.01	100.0	70.5
	0.001	100.0	68.2
	0.24	100.0	95.2
メチオニン	0.06	100.0	96.9
トリプトファン	0.13	100.0	75.9
ヒスチジン			

【0040】表3に示した結果から明らかなように、各酸化防止剤添加により、光によるプラノプロフェンの分解に対する抑制効果が顕著に認められた。

【0041】実験例4〔安定性試験 (その4)〕
 プラノプロフェン0.1w/v%溶液〔ホウ酸 (1.6w/v%)、ホウ砂 (適量)、エデト酸ナトリウム (0.01w/v%)、塩化ベンザルコニウム (0.005w/v%)、ポリソルベート80 (0.1w/v%)、滅菌精製水 (適量)〕を調製し、これを容量5mlのポリプロピレン容器に充填して密栓した。この容器

を脱酸素剤としての酸化鉄〔エージレス Z-30、三菱瓦斯化学工業 (株) 製〕と共にポリプロピレン/ポリビニルアルコール/ポリエチレン製多層フィルムを使用して包装し、室温で30ヵ月放置した。経時的に、容器中のプラノプロフェンの残存率を高速液体クロマトグラフ法により測定した。その結果は表4に示す通りである。

【0042】

【表4】

包装形態による安定性試験

包装形態	プラノプロフェン残存率 (%)				
	調製時	2ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	30ヵ月
無包装	100.0	95.1	89.4	82.0	80.3
フィルム包装 (脱酸素剤)	100.0	98.1	97.6	97.2	101.0
フィルム包装 (酸素置換)	100.0	95.0	83.4	89.5	88.5

使用容器: BHT無配合ポリプロピレン容器

フィルム: ポリプロピレン/ポリビニルアルコール/ポリエチレン製

多層フィルム

脱酸素剤: 酸化鉄 (エージレス Z-30、三菱瓦斯化学工業 (株) 製)

【0043】表4に示した結果から明らかなように、脱酸素剤と共に封入することによってプラノプロフェンの

実施例1 (点眼剤)

(1) プラノプロフェン	0.2	g
(2) リン酸水素二ナトリウム	0.5	g
(3) リン酸二水素ナトリウム	0.1	g
(4) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.1	g
(5) ポリビニルアルコール	0.2	g
(6) 塩化ナトリウム	0.8	g
(7) 塩化ベンゼトニウム	0.007	g
(8) BHT	0.01	g
(9) 水酸化ナトリウム	適量	
(10) 滅菌精製水	適量	

(10)約70mlに(5)を加え、攪拌しながら約70℃に加熱し溶解する。この液に(4)および(8)を混和し、均一に分散した後、この混合液を室温まで冷却する。この液に(1)、(2)、(3)、(6)および(7)を溶解し、得られた液

実施例2 (点眼剤)

(1) プラノプロフェン	0.4	g
(2) 塩化ナトリウム	0.5	g
(3) ポリソルベート80	0.15	g
(4) ポリエチレングリコール	0.5	g
(5) クエン酸	0.2	g
(6) 塩化ベンザルコニウム	0.009	g
(7) チオ硫酸ナトリウム	0.01	g
(8) 炭酸ナトリウム	適量	
(9) 滅菌精製水	適量	

(9)約70mlに、(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)および(7)を溶解後、得られた液のpHを(8)によって8.0に調整する。この液に(9)を加えて全量を100mlと

実施例3 (点眼剤)

分解に対する抑制効果が顕著に認められた。

【0044】

全量 100 ml

のpHを(9)によって7.2に調整する。この液に(10)を加えて全量を100mlとし、5ml容量のPE製点眼用容器に充填する。

【0045】

全量 100 ml

し、5ml容量のPP製点眼用容器に充填する。

【0046】

15

- (1) プラノプロフェン
- (2) リン酸二水素カリウム
- (3) 濃グリセリン
- (4) 水酸化カリウム
- (5) エデト酸ナトリウム
- (6) EPC-K₁
- (7) パラオキシ安息香酸メチル
- (8) パラオキシ安息香酸プロピル
- (9) 滅菌精製水

(9) 約80mlを約90℃に加熱し、(7) および(8) を溶解し、室温まで冷却する。この液に(4) を適量溶解後、(1), (2), (3), (5) および(6) を溶解し、得られた液のpHを(4) によって6.5に調整する。この液に(9)

実施例4〔点眼剤〕

- (1) プラノプロフェン
- (2) ホウ酸
- (3) ホウ砂
- (4) エデト酸ナトリウム
- (5) ポリソルベート80
- (6) 塩化ベンザルコニウム
- (7) 滅菌精製水

(7) 約80mlに(1), (2), (3), (4), (5) および(6) を溶解し、得られた液のpHを(3) によって7.0に調整する。この液に(7) を加えて全量を100mlとし、0.

実施例5〔点眼剤〕

- (1) プラノプロフェン
- (2) ホウ酸
- (3) ホウ砂
- (4) エデト酸ナトリウム
- (5) ポリソルベート80
- (6) 塩化ベンザルコニウム
- (7) 滅菌精製水

(7) 約80mlに(1), (2), (3), (4), (5) および(6) を溶解し、得られた液のpHを(3) によって7.0に調整する。この液に(7) を加えて全量を100mlとし、5ml容量のPP製点眼用容器に充填する。この容器を酸化

実施例6〔点眼剤〕

- (1) プラノプロフェン
- (2) ホウ酸
- (3) ホウ砂
- (4) エデト酸ナトリウム
- (5) 塩化ベンザルコニウム
- (6) 1-メントール
- (7) d1-カンフル
- (8) ポリソルベート80
- (9) 滅菌精製水

16

- | | |
|-------|---|
| 0.1 | g |
| 0.3 | g |
| 2.6 | g |
| 適量 | |
| 0.01 | g |
| 0.05 | g |
| 0.026 | g |
| 0.014 | g |
| 適量 | |

全量 100 ml

を加えて全量を100mlとし、10ml容量のポリカーボネート製点眼用容器に充填する。

【0047】

- | | |
|-------|---|
| 0.1 | g |
| 1.6 | g |
| 適量 | |
| 0.01 | g |
| 0.15 | g |
| 0.007 | g |
| 適量 | |

全量 100 ml

5%BHTを配合した5ml容量のPP製点眼用容器に充填する。

【0048】

- | | |
|-------|---|
| 0.1 | g |
| 1.6 | g |
| 適量 | |
| 0.01 | g |
| 0.15 | g |
| 0.007 | g |
| 適量 | |

全量 100 ml

鉄〔エージレスZ-30、三菱瓦斯化学工業(株)製〕と共にポリプロピレン/ポリビニルアルコール/ポリエチレン製多層フィルムで密封包装する。

【0049】

- | | |
|--------|---|
| 0.05 | g |
| 1.6 | g |
| 適量 | |
| 0.01 | g |
| 0.005 | g |
| 0.002 | g |
| 0.0005 | g |
| 0.1 | g |
| 適量 | |

全量 100 ml

17

(9) 約70mlに(1), (2), (3), (4) および(5) を溶解する。(6), (7) および(8) を混和し、約60℃に加温した(9) 約20mlで均一に分散した溶液を先の溶液に加え、この液のpHを(3) によって7.5に調整する。こ

実施例7〔点鼻剤〕

- (1) プラノプロフェン
- (2) クエン酸ナトリウム
- (3) ポリソルベート80
- (4) グリセリン
- (5) 塩化ベンゼトニウム
- (6) メチオニン
- (7) 水酸化ナトリウム
- (8) 滅菌精製水

(8) 約70mlに(1), (2), (3), (4), (5) および(6) を溶解後、得られた液のpHを(7) によって7.5に調整する。この液に(8) を加えて全量を100mlとし、5ml

実施例8〔点鼻剤〕

- (1) プラノプロフェン
- (2) ホウ酸
- (3) ホウ砂
- (4) エデト酸ナトリウム
- (5) ポリソルベート80
- (6) 塩化ベンザルコニウム
- (7) 水酸化ナトリウム
- (8) 滅菌精製水

(8) 約80mlに(1), (2), (3), (4), (5) および(6) を溶解する。得られた液のpHを(7) によって7.0に調整する。この液に(8) を加えて全量を100mlとし、8ml容量のPE製点鼻用容器に充填する。この容器を酸化鉄〔エージレス Z-30、三菱瓦斯化学工業(株) 製〕と共にポリプロピレン/ポリビニルアルコール/ポ

18

の液に(9) を加えて全量を100mlとし、15ml容量のPET製点眼用容器に充填し、遮光包装する。

【0050】

0.4	g
0.2	g
0.1	g
2.6	g
0.007	g
0.24	g
適量	
適量	

全量 100 ml

1容量のPP製点鼻用容器に充填する。

【0051】

1.0	g
1.2	g
0.8	g
0.01	g
0.15	g
0.007	g
適量	
適量	

全量 100 ml

リエチレン製多層フィルムで密封包装する。

【0052】

【発明の効果】本発明においては、有効成分であるプラノプロフェンの分解が顕著に抑制され、特に光に対して安定となったプラノプロフェン水溶液(製剤)が得られ、その長期保存が可能となる。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. 6

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

A61K 47/10

K

47/16

K

47/18

K

47/20

K

47/22

K

// C07D 491/052

7019-4C

(72)発明者 尾崎 良江

兵庫県神戸市東灘区渦森台2丁目12番410号

(72)発明者 木村 義之

兵庫県加古川市野口町北野527番地の3